

SICUREZZA A LUNGO TERMINE DI ERENUMAB NELLA PROFILASSI DELL'EMICRANIA

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

INTRODUZIONE

L'emicrania è una patologia neurologica cronica caratterizzata da attacchi ricorrenti spesso in associazione con una serie di sintomi del sistema nervoso autonomo che possono includere nausea, vomito, fotofobia e fonofobia. In genere il dolore è monolaterale e pulsante, con una durata che può variare da 2 a 72 ore. Alcuni pazienti devono sottoporsi a terapia profilattica per molti anni (1,2). Numerosi studi hanno fornito prove cliniche sull'efficacia e la sicurezza degli anticorpi monoclonali che agiscono sul recettore del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) (3-7) o sul ligando stesso (8-10), ma ad oggi non sono stati condotti studi per valutare la tollerabilità e la sicurezza di questi trattamenti a lungo termine.

Erenumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CGRP approvato negli Stati Uniti e nell'UE per la profilassi dell'emicrania. La sicurezza di erenumab è stata valutata in quattro studi di registrazione su 2537 pazienti con emicrania. Gli eventi avversi più comuni riportati sono stati reazioni al sito di iniezione e costipazione (11). In questo articolo sono presentati i risultati parziali della fase di estensione in aperto (OLEP) dello studio LIBERTY che è uno studio di Fase IIIb della durata di 12 settimane, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di erenumab nei pazienti con emicrania episodica (definita nell'ambito dello studio stesso come da 4 a 14 giorni mensili di emicrania al basale) che hanno fallito da due a quattro trattamenti preventivi precedenti (6). Nel corso dello studio LIBERTY, 246 soggetti sono stati randomizzati a ricevere erenumab 140 mg o placebo durante la fase di trattamento in doppio cieco di 12 settimane, lo studio include una fase di estensione in aperto (OLEP) di 156 settimane (tutt'ora in corso) condotta per valutare l'efficacia a lungo termine di erenumab (12,13).

METODI

Lo studio LIBERTY prevedeva come criteri di inclusione che i pazienti avessero età ≥ 18 e ≤ 60 anni con anamnesi di emicrania in base all'International Classification of Headache Disorders second edition (ICHD-2) (14) da più di 12 mesi con una durata dai 4 ai 14 giorni al mese. Per essere idonei a continuare nell'OLEP, i pazienti dovevano completare la fase di trattamento in doppio cieco, non interrompere anticipatamente il farmaco sperimentale. La sicurezza e la tollerabilità di erenumab sono state valutate monitorando gli eventi avversi (AEs), che sono state codificati secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) e la gravità è stata classificata utilizzando il Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

RISULTATI

Durante l'OLEP sono stati arruolati 383 pazienti. Dopo circa 2 anni di trattamento con una dose di 70 mg al mese, 250 pazienti hanno continuato lo studio e hanno aumentato la dose a 140 mg al mese in seguito a una modifica del protocollo. Centotrentadue pazienti dei 383 arruolati inizialmente hanno interrotto il trattamento con erenumab prima dell'aumento della dose a 140 mg e 14 hanno interrotto il trattamento con erenumab mentre ricevevano la dose di 140 mg. Pochissime interruzioni sono state dovute a AE o mancanza di efficacia e la maggior parte sono state scelte del paziente anche se non sono note le motivazioni.

EVENTI AVVERSI

Gli eventi avversi più frequenti (≥ 4 per 100 pazienti-anno) sono stati: infezione del tratto respiratorio superiore, mal di schiena e sinusiti. Nessuno di questi eventi è stato riscontrato maggiormente nei pazienti trattati con erenumab rispetto al placebo. Sedici pazienti hanno interrotto il trattamento con erenumab a causa di un AE; un paziente ha manifestato un AE grave, un tentativo di suicidio, che ha portato all'interruzione del trattamento durante l'OLEP. Nessuno degli AE che hanno portato all'interruzione del trattamento si è verificato in più di un paziente ad eccezione di eruzioni cutanee e depressione, che sono state riportate in due pazienti (Tabella 1).

Tab.1 Tassi di incidenza del paziente aggiustati per esposizione di eventi avversi che hanno portato all'interruzione di erenumab durante l'OLEP

	Erenumab 70 mg (n=383) n (r)	Erenumab 140 mg (n=250) n (r)	Erenumab 70/140 mg (n=383) n (r)
AEs che hanno portato all'interruzione del trattamento	15 (2.2)	1 (0.3)	16(1.6)
Rash	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
Depressione	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
Ciste pancreatica	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Convulsioni febbrili	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Cancro al seno	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Dispnea da sforzo	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Edema periferico	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Cirrosi biliare primaria	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Cefalea	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Carcinoma mammario lobulare invasivo	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Sincope	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Ischemia	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Sindrome simil-influenzale	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Tentativo di suicidio	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
Adenocarcinoma polmonare di III° stadio	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

I tipi e la natura degli AE e i tassi di incidenza e gravità del paziente (di solito non gravi e \leq grado 2) erano comparabili con le osservazioni precedenti e non hanno rivelato nuovi problemi di sicurezza. Per quanto riguarda gli eventi avversi gravi (SAE) sono stati eventi isolati. I SAE più frequenti (che si sono verificati in due pazienti per ciascun gruppo) sono stati disturbi dell'adattamento, sincope, leiomioma uterino e carcinoma mammario. Un decesso, che si è verificato durante il primo anno dell'OLEP con la dose di 70 mg, non è correlabile al trattamento con erenumab visto che il paziente presentava diverse comorbidità (12). Due pazienti hanno riportato un evento cardiovascolare nell'OLEP e nessun paziente ha riportato un evento cerebrovascolare. Vi sono stati otto pazienti con aumenti di ALT o AST superiori a tre volte il limite superiore della norma in questo periodo di osservazione a lungo termine, corrispondente all'1.8% e allo 0.8% dei pazienti che hanno ricevuto 70 mg e 140 mg. Negli studi clinici a breve termine di fase 1 e fase 2 di erenumab (incluso il periodo di trattamento in doppio cieco dello studio riportato qui), si è verificata una bassa incidenza di anticorpi anti-erenumab leganti e neutralizzanti (6,3% (56/884) nei soggetti trattati con erenumab alla dose di 70 mg (di questi, 3 hanno avuto un'attività neutralizzante in vitro) e del 2,6% (13/504) nei soggetti trattati con erenumab alla dose di 140 mg (nessuno di questi ha avuto un'attività neutralizzante in vitro). L'incidenza degli anticorpi anti-erenumab è rimasta bassa durante l'OLEP e solo due pazienti hanno sviluppato anticorpi leganti positivi non neutralizzanti dall'analisi intermedia di 52 settimane dell'OLEP, indicando che lo sviluppo tardivo degli anticorpi anti-erenumab si verifica raramente.

CONCLUSIONI

Questo studio conferma il profilo favorevole di tollerabilità e sicurezza di erenumab osservato negli studi a breve termine (3,4,6,7,12), senza nessuna evidenza di rischio cardiovascolare o cerebrovascolare. Ancora più importante, non sono stati riportati casi di grave tossicità epatica. Pertanto, erenumab potrebbe rappresentare una valida opzione nella terapia profilattica dell'emicrania.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Serrano D, Lipton RB, Scher AI, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: Implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain* 2017; 18: 101;

- 2) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343–349;
- 3) Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38: 1026–1037;
- 4) Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123–2132;
- 5) Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392:2280–2287;
- 6) Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 382–390;
- 7) Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425–434;
- 8) Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1081–1090;
- 9) Bigal ME, Escandon R, Bronson M, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalalgia* 2014; 34: 483–492;
- 10) Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1100–1107;
- 11) Amgen Inc. Aimovig (erenumab-aooe) (US package insert). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc., 2018;
- 12) Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017; 89:1237–1243;
- 13) Ashina M, Goadsby P, Silberstein S, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from an ongoing open-label extension study in episodic migraine. *Headache* 2018; 58: 18–19;
- 14) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. ICHD-II Classification: Parts 1–3: Primary, secondary and other. *Cephalalgia* 2004; 24: 23–136;
- 15) Rapoport A, Mauskop A, Diener HC, et al. Long-term migraine prevention with topiramate: Open-label extension of pivotal trials. *Headache* 2006; 46: 1151–1160;
- 16) Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: Results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 2013; 53: 644–555;
- 17) Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: Results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 490–495;
- 18) Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Cardiovascular events, conditions, and procedures among people with episodic migraine in the US population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2017; 57: 31–44;
- 19) Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: A meta-analysis of 16 cohort studies including 1,152,407 subjects. *BMJ Open* 2018; 8: e020498;
- 20) Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914;
- 21) Buse DC, Manack A, Serrano D, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 428–432;

Sicurezza di erenumab nella profilassi dell'emicrania

- 22) Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: Prospective cohort study. *BMJ* 2016; 353: i2610;
- 23) Rubio-Beltran E, Labastida A, de Vries R, et al. Effects of AMG 334 on human isolated coronary artery (abstract). *Cephalalgia* 2016; 36(S): 41;
- 24) Depre C, Antalik L, Starling A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache* 2018; 58:715–723;
- 25) De Hoon J, Van Hecken A, Vandermeulen C, et al. Phase 1, randomized, parallel-group, double-blind, placebocontrolled trial to evaluate the effects of erenumab (AMG 334) and concomitant sumatriptan on blood pressure in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2019; 39:100–110.